

© EPODOC / EPO

PN - JP11002622 A 19990106
PD - 1999-01-06
PR - JP19970156800 19970613
OPD - 1997-06-13
TI - MASS SPECTROGRAPH
IN - KOIZUMI HIDEAKI, KUMURA AKIHIKO, HIRABAYASHI TSUDOI;
HIRABAYASHI YUKIKO
PA - HITACHI LTD
IC - G01N27/62 ; G01N27/447 ; H01J49/04

© WPI / DERWENT

TI - Mass analysis apparatus for chemical analysis of physiological and chemical samples - has migration path combined with ion formation path, detector to confirm isolation of sample solution, condenser being formed before migration path
PR - JP19970156800 19970613
PN - JP11002622 A 19990106 DW199911 G01N27/62 006pp
PA - (HITA) HITACHI LTD
IC - G01N27/447 ; G01N27/62 ; H01J49/04
AB - J11002622 NOVELTY - The apparatus is a combination of a capillary electrophoresis apparatus (CE) and a mass spectrometer (MS). A short migration path (5) having a sample solution guide cell is formed on a substrate (1). The migration path is combined with an ion formation path (15) and a condenser is formed before the migration path. A detector is provided to confirm the isolation of the sample solution.
- USE - The apparatus is used for chemical analysis of physiological and chemical samples.
- ADVANTAGE - Since the ion formation path is combined with the migration path, time loss is reduced. By including the condenser before a migration path, a rare sample solution is concentrated and a highly sensitive analysis is performed.
- DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows the sectional drawing of the mass analysis apparatus. (1) Substrate; (5) Migration path; (15) Ion formation path.
- (Dwg.2/3)
OPD - 1997-06-13
AN - 1999-126434 [11]

© PAJ / JPO

- PN - JP11002622 A 19990106
- PD - 1999-01-06
- AP - JP19970156800 19970613
- IN - HIRABAYASHI TSUDOHIRABAYASHI YUKIKOOKUMURA
AKIHIKOKOIZUMI HIDEAKI
- PA - HITACHI LTD
- TI - MASS SPECTROGRAPH
- AB - PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a mass spectrograph
capable of highly speedy and highly accurate analysis.
- SOLUTION: This mass spectrograph is formed of a glass or silicon
substrate 1 provided with a sample solution introducing opening9,
a sample solution disposing opening 10, and buffer solution
introducing openings 7 and 8, and electrophoresis passages 5 and
6 for separating a sample solution and a capillary2 connected to
the end of the electrophoresis passages which couples the
electrophoresis passages to an ion generating part 15 are
integrally formed in the substrate 1. By this, it is possible to minimize
time loss in separating a sample solution, to simplify the introduction
of the sample solution into the capillary2, and to provide a mass
spectrograph capable of highly sensitively identifying separated
substances.
- I - G01N27/62 ;G01N27/447 ;H01J49/04

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-2622

(43)公開日 平成11年(1999) 1月6日

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

G 0 1 N 27/62

G 0 1 N 27/62

B

27/447

H 0 1 J 49/04

H 0 1 J 49/04

G 0 1 N 27/26

3 3 1 J

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平9-156800

(22)出願日 平成9年(1997) 6月13日

(71)出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目 6 番地

(72)発明者 平林 集

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 平林 由紀子

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 奥村 昭彦

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(74)代理人 弁理士 高橋 明夫 (外 1 名)

最終頁に続く

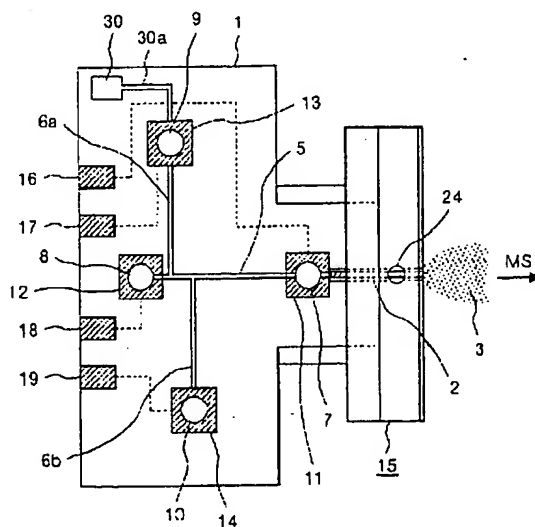
(54)【発明の名称】 質量分析装置

(57)【要約】

【課題】 高速、高感度の分析ができる質量分析装置を提供する。

【課題を解決する手段】 試料溶液導入口9および試料溶液廃棄口10ならびにバッファ溶液導入口7、8を設けたガラスもしくはシリコン基板1のいずれかよりなり、試料溶液を分離するための電気泳動路5、6と、電気泳動路の末端に接続したキャピラリー2でイオン生成部15と結合し、これらを基板1内に一体的に構成したことを特徴とするものである。これにより、試料溶液分離の時間ロスを最小とし、試料溶液のキャピラリー2への導入を容易にし、分離物質の高感度の同定ができる質量分析装置を提供することができる。

図 2



BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 試料溶液の導入口および試料溶液の廃棄口ならびにバッファ溶液導入口を設けたガラス基板もしくはシリコン基板のいずれかよりなり、前記基板に設けられた試料溶液を分離する分離部と、前記分離された試料溶液からキャピラリーで気体状イオンを生成するイオン生成部と、前記生成された気体状イオンを質量分離する質量分析部から構成される質量分析装置において、前記分離部に電気泳動装置を用い、当該電気泳動装置の末端に前記イオン生成部のキャピラリーを結合し、これらを前記基板内で一体的に構成したことを特徴とする質量分析装置。

【請求項2】 請求項1記載の質量分析装置において、前記キャピラリーを、石英製、且つその断面を同心円形状としたことを特徴とする質量分析装置。

【請求項3】 請求項1、2記載のいずれかの質量分析装置において、前記試料溶液の導入口および廃棄口ならびにバッファ導入口に電極を設け、当該電極に電圧を印加できるようにしたことを特徴とする質量分析装置。

【請求項4】 請求項1、2、3記載のいずれかの質量分析装置において、前記キャピラリー長が0.1m以下であることを特徴とする質量分析装置。

【請求項5】 請求項1、2、3、4記載のいずれかの質量分析装置において、前記泳動路に溶液導入口を設けたことを特徴とする質量分析装置。

【請求項6】 請求項1、2、3、4、5記載のいずれかの質量分析装置において、前記電気泳動路もしくは前記キャピラリーのいずれかの所定の位置に、前記分離された試料溶液を検出する検出部を設置することを特徴とする質量分析装置。

【請求項7】 請求項1、2、3、4、5記載のいずれかの質量分析装置において、前記電気泳動路の前段部に前記試料溶液を濃縮する濃縮部を設置することを特徴とする質量分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、質量分析計に関わり、特に生体関連物質や環境関連物質もしくはこれらの複合体の物質が入り混じった混合溶液を、高速、且つ高感度で分離、分析するキャピラリー電気泳動装置（以下、CEという）と質量分析計（以下、MSという）との結合装置（以下、CE/MSという）に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来、高走査速度の質量分析計として、四重極型質量分析計があったが、分解能、感度、安定性が必ずしも十分ではなかった。そこで、天然物、生体成分、薬物や代謝物の分析にCE/MSのオンライン結合が提案された。前記CE/MSは、当該CEでは電場で

分離が行われ、前記分離された試料成分がイオンであるため、当該MSのエレクトロスプレー等のイオン化方式と適合がよいものであり、種々の技術が提案されている。

【0003】例えば、アナリティカル ケミストリー 60(1988)第436項から第441項 (Analytical Chemistry 60(1988) pp436-441) には、CEとMSとを結合させたCE/MSの技術が記述されている。

【0004】前記CEでは、微量の混合試料溶液をバッファ溶液が充填された石英製キャピラリーの一端に導入される。前記石英製キャピラリーの内径は0.1mm、長さは1mである。前記石英製キャピラリーの入口はバッファ溶液に接し、前記バッファ溶液には電極が設置され、前記電極より溶液に電圧が印加される。前記石英製キャピラリーの両端に30kV程度の高電圧を印加することにより、前記混合試料溶液中の試料分離が行われる。また、前記石英製キャピラリーの末端には銀が蒸着されており、外部から前記キャピラリーの末端に存在している溶液に電圧を印加することができる。

【0005】さらに、前記分離された分離成分は、MS入口でエレクトロスプレーイオン化法（静電噴霧法）により大気圧下で気体状のイオンに変換される。前記イオン化のために、前記キャピラリー末端には5kV程度の高電圧が印加される。大気圧下で生成されたイオンは、MSのサンプリングオリフィス（細孔）より真空系に導入され質量分離される。MSの質量分析部では、周期的に質量スキャンニングを行い、データ処理部では得られた質量スペクトルが記録される。前記得られた質量スペクトルより分離物質の同定が行われる。

【0006】また、別のアナリティカル ケミストリー 65(1993)第2637項から第2642項 (Analytical Chemistry 65(1993, p2637-2642) には、70mm×80mmの長方形のガラス基板を用いたCEの記述がある。前記ガラス基板上には、電気泳動路用の溝（12μm×50μm）が形成され、泳動長さは24mmである。このように、泳動長さが短いため、電気泳動に要する時間は、5秒程度となり、高速分離が実現する。また、さらに、泳動路長が短いため、泳動路両端に印加される電圧は、上記30kVの1/3程度の10kV程度である。

【0007】前記混合試料溶液中の分離された物質は、レーザー誘起蛍光法により蛍光強度の時間変化として検出される。また、ガラス基板上には電気泳動用の溝の他に試料導入用の溝も設置され、試料溶液を容易に電気泳動路に入れることができるようになっている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】前記アナリティカル ケミストリー 60(1988)第436項から第441項 (Analytical Chemistry

60(1988)pp436-441)記載の従来技術では、電気泳動に長い石英製キャピラリーを用いるため、試料溶液の泳動時間が30分程度も要していた。そのため、試料溶液の分離に時間がかかり、実時間分析は不可能であるという問題点を有する。さらに、試料溶液の前記キャピラリーへの導入が容易ではなく、複雑な装置を用いない限り、初心者には扱いが困難であるという問題点もある。

【0009】また、アナリティカル ケミストリー 65(1993)第2637項から第2642項(A analytical Chemistry 65(1993)pp2637-2642)記載の従来技術では、励起光源の大きさ、蛍光光度と濃度と比例性等に制限があり、必ずしも分離された分離物質の高感度の同定は困難であるという問題点を有する。またさらに、上記CEとMSとを結合させる場合には、どうしても結合部に所定の長さが必要なため、不必要な時間ロスが生じ、ハイスルプットの分析ができないという問題点があった。またさらに、上記CEでの分離が不十分である場合はMSでの分析が無駄となり、高価なMSが非効率であるという問題点があった。

【0010】本発明は、かかる従来技術の問題点を解決するためになされたもので、CEとMSのイオン生成部とを直結させることにより、不必要な時間ロスをなくし、試料溶液の高速分離ができ、試料溶液のキャピラリーへの導入が容易であり、ハイスルプット、高効率で、且つ前記分離物質の高感度の同定が迅速にできる質量分析装置を提供することをその目的とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するため、本発明に係る質量分析装置は、試料溶液の導入口および試料溶液の廃棄口ならびにバッファ溶液導入口を設けたガラス基板もしくはシリコン基板のいずれかよりなり、前記基板に設けられた試料溶液を分離する分離部と、前記分離された試料溶液からキャピラリーで気体状イオンを生成するイオン生成部と、前記生成された気体状イオンを質量分離する質量分析部から構成される質量分析装置において、前記分離部に電気泳動装置を用い、当該電気泳動装置の末端に前記イオン生成部のキャピラリーを結合し、これらを前記基板内に一体的に構成したことを特徴とするものである。

【0012】前項記載の質量分析装置において、前記キャピラリーを、石英製、且つその断面を同心円形状としたことを特徴とするものである。前項記載のいずれかの質量分析装置において、前記試料溶液の導入口および廃棄口ならびにバッファ導入口に電極を設け、当該電極に電圧を印加できるようにしたことを特徴とするものである。前項記載のいずれかの質量分析装置において、前記キャピラリー長が0.1m以下であることを特徴とするものである。前項記載のいずれかの質量分析装置にお

いて、前記泳動路に溶液導入口を設けたことを特徴とするものである。前項記載のいずれかの質量分析装置において、前記電気泳動路もしくは前記キャピラリーのいずれかの所定の位置に、前記分離された試料溶液を検出する検出部を設置することを特徴とするものである。前項記載のいずれかの質量分析装置において、前記電気泳動路の前段部に前記試料溶液を濃縮する濃縮部を設置することを特徴とするものである。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明に係る質量分析装置の実施形態を図1ないし図3を参照して説明する。図1は、本発明に係る質量分析装置における一実施形態の構成図、図2は、図1の質量分析装置における分離部とイオン生成部の平面図、図3は、図2の分離部とイオン生成部の断面図である。

【0014】まず、本実施の形態の質量分析装置の概略構成を説明する。本質量分析装置は、高速分離分析を実現するために、基板上に形成された短い泳動路の末端をキャピラリー状に形成したキャピラリー電気泳動装置と質量分析計とを結合させた装置を提供するものであり、キャピラリー電気泳動装置で分離させ、分離物質の同定には、質量分析計を使用するものである。図1において、本実施の形態の質量分析装置は、基板1で分離された試料溶液はキャピラリー2に導入される。前記キャピラリー2の末端では、分離溶液から気体状イオン3が生成されるようになっている。前記気体状イオン3のすくなくとも一部は、質量分析計4に導入され質量分離され、得られた質量スペクトルより試料成分が同定がされる。

【0015】図2、3には、図1の質量分析装置における分離部とイオン生成部が図示されている。図2、3に示す如く、方形の一辺に小方形の突設部を設けて形成した石英ガラス製の基板1には、バッファ溶液が充填されたバッファセル7、8が設けられている。泳動路5は、前記両バッファセル7、8との間を接続するために配設され、更に当該バッファセル7をこえてM/S側に延設されている。なお、前記基板1の形状を、小方形の突設部を一辺に設けた方形としたが、これに限定されるものでなく、上記のような構成が可能であればどのような形状でも差し支えない。

【0016】さらに、前記泳動路5には前記バッファセル8の近傍の二個所で、それぞれ反対方向に分岐させた二つの泳動路6a、6bが配設されている。そして、前記二つの泳動路6a、6bの分岐側の反対側の端部には、それぞれ試料溶液導入セル9と試料溶液廃棄セル10が配設されている。なお、図示しないが、前記泳動路5の断面は20 μ m \times 50 μ mの方形であり、長さは3.0mm程度である。

【0017】また、前記各セル7、8、9、10には、それぞれ電極11、12、13、14が設けられ、当該

各セル7、8、9、10の溶液に電圧を印加することができるようになっている。前記バッファセル7に接続されている泳動路5のM/S側の延設端には、石英製キャピラリー2の一端が挿入され、接着剤で固定されている。また、前記試料溶液導入セル9の上流部に濃縮部30を設け、流路30aで当該試料溶液導入セル9と接続されている。なお、この濃縮部30は、基板1の外部に設けても差し支えない。

【0018】また、前記方形基板の一辺の小方形の突設部には、気体状イオンが生成するイオン生成部15に結合されている。前記イオン生成部15は、内部に空洞部を有するハウジング20に、上方部にガス導入口24と、MS側の前面部にオリフィス21とが設けられている。前記オリフィス21にはバッファセル7に接続されているキャピラリー2が挿入され、当該キャピラリー2と前記オリフィス21との中心軸が一致するように、支持部23に基板1に載置し且つ固定し、さらに泳動路5およびキャピラリー2を位置決めして固定している。

【0019】また、前記泳動路5の末端には、試料溶液の分離を確認するためのセンサ25が設けられ、前記センサ25の出力信号が図示破線の電気配線により、M/Sに送られ、連動するようになっている。前記センサ25はキャピラリー2の入口に設けて差し支えない。更に、前記イオン生成部15の上方のガス導入口24より窒素ガスが導入され、オリフィス21より試料溶液と共に噴射されるように構成されている。

【0020】イオン化生成部15内の窒素ガス圧力は、2〜7気圧になるため、ガス漏れを封止するために、ゴム製パッキン22がイオン生成部15と基板1との間に用いられる。前記基板1は、複数枚の石英ガラスを張り合わせて構成されているので、前記泳動路5、6が完全な密閉構造となる。前記基板1のイオン生成部15が配設されている反対側の一端には、前記電極11から14にそれぞれ電圧を印加するための端子16〜19が設けられ、外部からソケット状端子部材で電圧を図示破線の電気配線で供給することができる。

【0021】前記キャピラリー2は、前記基板1と一体化させて構成することも可能であるし、さらに、電圧を供給するための電源設備を基板1上に設置して、全装置を集積化することもできる。なお、石英製キャピラリー2は、内径50 μ m、外径150 μ m、長さ10mmである。

【0022】図3を参照して、上記のように構成した分離部とイオン生成部の機能を説明する。基板1において、前記試料溶液導入セル9に導入された微量の試料溶液は、前記電極13と14間に印加された電圧により生じた電位差により、試料溶液廃棄セル10に向かって移動する。前記移動中の試料溶液がバッファセル7、8間の泳動路5に位置したときに、前記電極13と14への電圧印加が中止される。この場合、前記導入さ

れる試料溶液が希薄である場合には、濃縮部30で、例えば溶媒へキサン等で抽出し、濃縮する。

【0023】次に、前記濃縮させた試料溶液を電気泳動をさせるために、前記電極11と12との間に約10kV程度の電圧を印加すると、前記試料溶液が分離され、石英製キャピラリー2に導入される。なお、電極11の電位は接地電位である。上記試料溶液の分離がセンサ25で確認され、出力信号がM/Sの制御部へ送られ、イオン生成部15が連動して起動され、ガス導入口24より窒素ガスが導入される。ここで、試料溶液の分離がなされていない場合は、適宜な手段によりM/Sでの分析を停止する。

【0024】前記イオン生成部15の機能を詳細に説明する。例えばソニックスプレーイオン化法によりイオン生成が行われる。このソニックイオン化法では、前記キャピラリー2の末端において当該キャピラリー2に対して同軸状に流れる音速ガス流により、試料溶液を噴霧し、微細な帯電液滴を生成させる。

【0025】気体状イオン3は、前記噴霧ガス中の微細な帯電液滴から生成される。イオン強度はガス流速に依存することが知られており、音速の場合にイオン強度が最大となる。前記オリフィス21と前記キャピラリー2の末端との距離が一定以上である場合には、ガス流速が広く分布するため、生成される液滴の大きさが平均的には小さくすることができない。その結果、イオン生成効率は低減する。

【0026】また、イオン生成効率を増加させるために、イオン生成部15に電圧を印加しても差し支えない。前記イオン化部15で形成された気体状イオン3は、M/Sに導入され、質量分離される。イオン生成部15では、同心円状でないものを用いる場合には、結果的にイオン生成効率を高くすることができず、高感度分析も実現しない。

【0027】また、分析するイオン種によっては、イオン化法として別の手法である大気圧化学イオン化法（以下、APCIという）やエレクトロスプレーイオン化法（以下、ESIという）などを用いることも可能である。ESIでは、3〜5kV程度の高電圧を電極11に印加する。キャピラリー2の末端からは、液体のコーンが形成され、コーン先端から帯電液滴が放出される。イオンは微細な帯電液滴から生成されるので、キャピラリー2の断面が同心円でない場合には、生成されるイオンの強度に再現性がなくなり実用に耐えない。また、断面が同心円状のキャピラリーを用いない限り、安定なコーンは形成されず、イオン生成効率は低い。

【0028】一方、APCIでは、イオン生成部15に電圧を印加する必要はない。コロナ放電をオリフィス21近傍に発生させ、噴霧ガスをコロナ放電により発生させたプラズマ中に導入する。プラズマ中に生成されたイオンとのイオン分子反応により、噴霧ガス中に生成され

た中性分子のイオン化が実現する。断面が同心円状のキャピラリーを使用しない限り、微細液滴の形成が困難である。そのため、中性分子の生成効率も低減し、結果的に高感度分析が実現しないので、同心円状のキャピラリーを用いるのが好ましい。

【0029】

【発明の効果】以上、詳細に説明した如く、本発明に係る質量分析装置の構成によれば、基板上に短い泳動路を形成し、泳動路に導入セルを設け、この泳動路にイオン生成部を結合させたので、不必要な時間ロスを最小とし、試料溶液のキャピラリーへの導入が容易であり、ハイスルプットで、且つ分離物質の高感度の同定が迅速にできる質量分析装置を提供することができる。また、前記泳動路の前段に濃縮部を設けたので、希薄な試料溶液を濃縮して高感度分析ができると共に、検出器で試料溶液の分離を確認することにより、M/Sの効率化を図る

ことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係る質量分析装置における一実施形態の構成図である。

【図2】図1の質量分析装置における分離部とイオン生成部の平面図である。

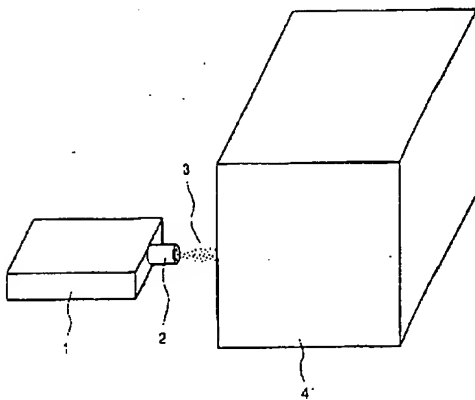
【図3】図2の分離部とイオン生成部の断面図である。

【符号の説明】

1…基板、2…キャピラリー、3…気体状イオン、4…質量分析計、5、6…泳動路、7、8…バッファセル、9…試料溶液導入セル、10…試料溶液廃棄セル、11、12、13、14…電極、15…イオン生成部、16、17、18、19…端子、21…オリフィス、22…ゴム製パッキン、23…支持部、24…ガス導入口、25…センサ、30…濃縮部

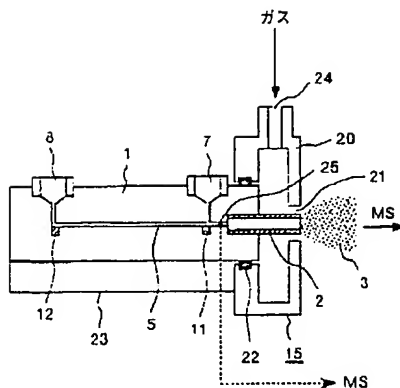
【図1】

図 1



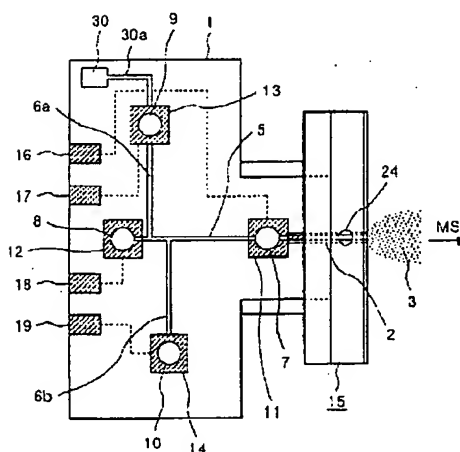
【図3】

図 3



【図2】

図 2



フロントページの続き

(72)発明者 小泉 英明

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内